

**Über das Verhalten
einzelner Plasmaproteinfraktionen bei
experimenteller extrakorporaler Zirkulation**

von

Gudrun Hoelzel

aus

Breslau

1969

Aus der Chirurgischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. med. G. Hegemann

Über das Verhalten einzelner Plasmaproteinfraktionen bei experimenteller extrakorporaler Zirkulation

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Gudrun Hoelzel
aus
Breslau

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät der
Universität Erlangen-Nürnberg.

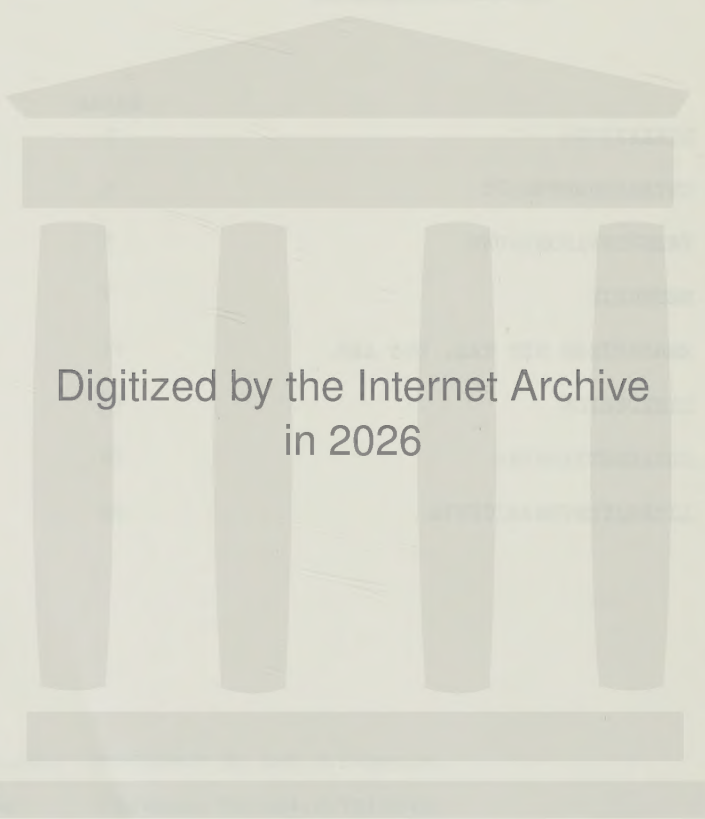
Referent: Professor Dr.med.G.Hegemann

Dekan: Professor Dr.med.H.Valentin

Tag der mündlichen Prüfung: 29. 10. 1969

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
EINLEITUNG	1
UNTERSUCHUNGSGUT	3
VERSUCHSANORDNUNG	3
METHODIK	7
ERGEBNISSE MIT TAB. UND ABB.	17
DISKUSSION	32
ZUSAMMENFASSUNG	38
LITERATURVERZEICHNIS	40



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546202_0125

E i n l e i t u n g

Bei Operationen beeinflussen mechanische und biochemische Faktoren die physiologischen Systeme. Daher benötigt die praktische Chirurgie u.a. die Überwachung des Blutgerinnungssystems. Diese Kontrolle schließt die gerinnungsfördernden und gerinnungshemmenden Faktoren ein.

Es gibt noch keinen Kunststoff, der als absolut unbenetzbare Oberfläche ähnlich der Intima wirkt, so daß bei extrakorporaler Zirkulation immer Aggregate geformter Blutbestandteile entstehen. Ob notwendige Vorkehrungsmaßnahmen, so das Silikonieren, das Verhältnis in dem physiologischen Gleichgewicht zwischen Gerinnungsförderung und -hemmung stören, erscheint fraglich.

Die chirurgisch-technische Voraussetzung für das Gelingen einer Operation ist heute bei umfangreichen und langdauernden Eingriffen (etwa am Herzen und an den Gefäßen) weitgehend standardisiert. Komplikationen in der postoperativen Phase von Seiten der Hämodynamik und des Gerinnungssystems mit tödlichem Ausgang bieten aber noch immer eine Problematik.

In vorliegender Arbeit wird das quantitative und qualitative Verhalten einzelner Plasma-Protein-Fractionen, die wesensmäßig zum Gerinnungssystem zu rechnen sind, unter den experimentellen Bedingungen einer extrakorporalen Zirkulation untersucht. Im einzelnen wurden das α_1 -Antitryp-

sin, das α_2 - Makroglobulin und das Fibrinogen neben anderen Bluteiweiß- und biochemischen Untersuchungen berücksichtigt.

I. Untersuchungsgut

Zur Verfügung standen 11 Plasmen von klinisch gesunden freiwilligen Spendern.

Folgende physiologische Blutzusatzlösungen wurden für die Untersuchung verwandt:

"Verdünntes Heparinblut" Gruppe 1

1750 IE	Heparin	0,35 ml
5 %	Glukose	12,25 ml
20 %	Human-Albumin	7,0 ml
5 %	Glukose (od. Haemaccel)	85,0 ml
	Blut	ad 335,0 ml

"Verdünntes Heparinblut" Gruppe 2

1750 IE	Heparin	0,35 ml
5 %	Glukose	12,25 ml
20 %	Human-Albumin	7,0 ml
	Neosubsidal-Neu	85,0 ml
	Blut	ad 335,0 ml

II. Versuchsanordnung

Die 11 Plasmen wurden im einzelnen folgendermaßen behandelt:

Für den Normalwert = Probe A erfolgte eine Blutabnahme (über eine Braun'sche Venüle) von 9 ml mit einer Rekordspritze (vorbereitet mit 1 ml Hep.). Danach wurde in Plastik-Transfusoren (Fa. Braun, Melsungen) von 500 ml Fassungsvermögen, die ihrerseits mit 1750 IE Heparin = 0,35 ml,

5 % Glukose = 12,25 ml und 20 % Human-Albumin = 7,0 ml
vorbereitet waren, Spenderblut auf 250 ml abgenommen.
Davon Entnahme von 2 ml für Probe I. Zur Herstellung von
Probe II versetzte man das Blut mit 85 ml Glukose (od.
Haemaccel) für Gruppe 1, mit 85 ml Neosubsidal-Neu für
Gruppe 2. Davon Entnahme von 2 ml für Probe II.

Mit diesem 1:4 verdünnten Blut wurde ein Modell einer
sog. kleinen Herzlungenmaschine (= HLM ^{*}) gefüllt
(335 ml). Die HLM war so konstruiert, daß sich mühelos
nach verschiedenen Umläufen, d.h. nach dem ersten tota-
len Umlauf (Probe III), ferner nach 60 (Probe IV) und
nach 120 Volumenpassagen ^{**}) (Probe V), Blutproben ent-
nehmen ließen, ohne die Dynamik unterbrechen zu müssen.

Es ergaben sich für die weiteren Einzelanalysen fol-
gende Proben an Blutplasma, bzw. Blut mit verschiedenen
Zusätzen: Siehe nächste Seite!

^{*}) HLM vom Typ Travenol-Roller Type-Blood-Pump-UA 14
mit einer occlusiv Doppelrollenpumpe mit Bubble-
Oxygenator-Topf nach Gall + Leutschaff der Firma
C.A.Ullrich/Ulm mit Latex-Schlauch (1/4 inch
Durchmesser x 1/16 inch Wandstärke)

^{**}) Zahl der Volumenpassagen =

$$\frac{\text{Perfusionsvolumen in ml/min} \times \text{Zeit/min}}{\text{Füllvolumen/ml}}$$

Probe	Biolog. Lösung
A*)	Normalwert Blutplasma
I	Blutplasma + Glukose + Human-Albumin
II	wie Probe I, zuzügl. Hämodilutionsmittel (Glukose 5 % bez. Haemaccel in Gruppe 1 oder Neosubsidal-Neu in Gruppe 2)
III	Füllung der HLM, Abnahme unmittelbar nach dem ersten Durchlauf aus dem Oxygenator
IV	nach 60 Volumen-Passagen in der HLM
V	nach 120 Volumen-Passagen in der HLM

Sämtliche Proben eines jeden Plasmas der 11 Spender wurden im einzelnen folgendermaßen analysiert:

1. CELLOGEL-STREIFEN-ELEKTROPHORESE

Insgesamt kamen 55 (11 x 5) Plasmaproben zur Untersuchung.

I Blutplasma + Glukose + Hum.-Alb.

II wie I, zuzügl. Glukose (Haemaccel) od. Neosubsidal-Neu

III Blut im Oxygenator

IV nach 60 }
V nach 120 } Volumenpassagen in sog. kleiner HLM

*) Probe A wurde untersucht bei der Agar-Immunoelktrophorese, den Partigen-Immundiffusionsplatten und der Hämatokrit-Wert-Bestimmung.

2. IMMUNO-ELEKTROPHORESE

Verwendung eines polyvalenten Antihumenserums und je eines monovalenten Antiserums gegen

- Antitrypsin
- Makroglobulin

Fibrinogen

Zur Untersuchung gelangten 264 Einzelanalysen, die sich folgendermaßen aus den 11 Spenderplasmen zusammensetzten: Mit den jeweils 6 Proben (A I - V) wurden eine Analyse mit polyvalentem Antiserum (Anti-Human-Serum) und drei Analysen mit monovalentem Antisera (Anti- α_1 -Antitrypsin, Anti- α_2 -Makroglobulin, Anti-Fibrinogen) durchgeführt. S.u.a. Abb.16,17 Seite 29.

3. QUANTITATIVE SERUMPROTEINBESTIMMUNG

von α_1 - Antitrypsin und von

α_2 - Makroglobulin

mittels Partigen-Immundiffusionsplatten.

132 Einzelanalysen für α_1 - Antitrypsin (11 x 6, zweifache Ausführung)

132 Einzelanalysen für α_2 - Makroglobulin (11 x 6, zweifache Ausführung)

4. BESTIMMUNG DES HÄMATOKRITWERTES

wobei 66, d.h. 11 x 6 Einzelproben zur Untersuchung kamen.

III. Methodik

1. CELLOGEL - STREIFEN - ELEKTROPHORESE

Es handelt sich im Prinzip um eine Elektrophorese auf einer mit Puffer getränkten Cellulose-Acetat-Folie in einem elektrischen Feld, Anfärben der differenzierten Protein-Fractionen und photometrische Auswertung. Berechnung der Relationen erfolgt zunächst in relativen Prozentsätzen und dann, unter Berücksichtigung des Gesamteiweiß-Gehaltes in Gramm-Prozent (g %) für jede der getrennten Komponenten (Albumine, α_1 - α_2 - β - γ - γ^F -Globuline). Anschließend Berechnung des Alb/Glob.-Quotienten.

Der Auswertung liegen die Angaben von Kohn (12) zugrunde.

Verwendung bei diesen Untersuchungen fand die Mikromembran - Zonen - Elektrophorese. Anfärbung des Eiweißes erfolgte mit Ponceau S (Apparatur: Fa. Beckman).

Die gewonnenen relativen und absoluten Prozente der einzelnen Plasmaproteinfraktionen wurden statistisch nach Linder (14) ausgewertet (s.Tab.I Abb.9-15 S.19-23).

2. IMMUNO - ELEKTROPHORESE

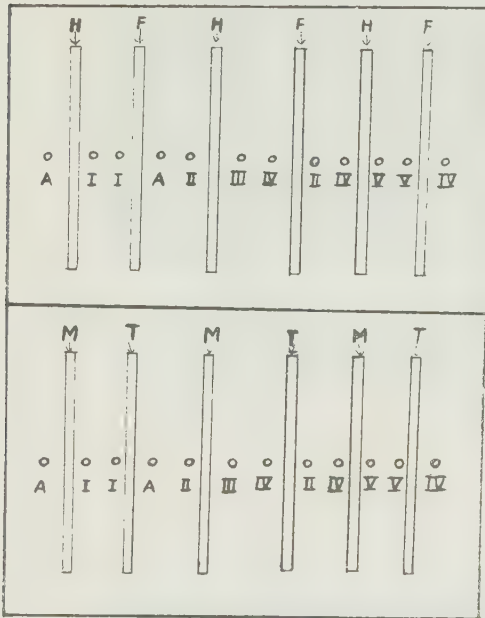
a) Prinzip:

Es handelt sich bei der Immunelektrophorese um eine Kombination der Elektrophorese im Agar-Gel und der anschließenden immunologischen Differenzierung der getrennten Komponenten mittels eines spezifischen Immenserums. Die zwischen ein und zwei Tagen auftretenden Präzipitationslinien werden nach ihrer Position zueinander und auf Grund von Intensitätsunterschieden beurteilt. Zur Darstellung der Proteinsysteme eignet sich die Färbung mit Amidoschwarz 10 B (s.Abb.1-4 S.10-11).

b) Technik:

Es wurde nach den ursprünglichen Angaben von G r a b a r und W i l l i a m s vorgegangen (8). Eine Agarplatte (9 x 12,5 cm, Puffer pH 8,6, Ionenstärke = 0,05) wird in sechs gleiche Felder eingeteilt. In die Mitte jedes Feldes wird in zylindrisch ausgestanzte gleich große Auftragsstellen das Antigen gefüllt, in unserem Fall Plasma. Nach Abschluß der Elektrophorese, d.h. nach etwa zwei Stunden Trennzeit, bei 110 V Gleichstrom und Laboratoriumstemperatur wird in die vorbereiteten Kanäle das mono- od. polyvalente Antiserum eingefüllt. Durch Diffusion in die Felder und Gegendiffusion der getrennten Fraktionen kommt es schließlich zur gegenseitigen Berührung von Antigen und Antikörper und damit zur Ausbildung von Präzipitationslinien. Nach der Präzipitation sämtlicher Proteinsysteme wird die Agarplatte in physiologischer Kochsalzlösung unter mehrfachen Wechseln von überschüssigen Antiserum gewässert, getrocknet (unter Filtrierpapier bei 37° C im Inkubator) und gefärbt.

Schema der Agarplatten



H: Anti - Humanserum (RCN 04)

F: Anti - Fibrinogen - Serum (RCH 04)

M: Anti - α_2 - Makroglobin - Serum (RCD 04)

T: Anti - α_1 - Antitrypsin - Serum (REP 04)

Alle 4 Plasma - Protein - Antisera vom Kaninchen wurden von der Firma Behringwerke AG bezogen. Der Agar stammte von der Firma Difco, Michigan, Detroit, USA.



Abb.1 zeigt eine Agar-Immunelektrophorese mit polyvalentem Antihumanserum und monovalentem Antifibrinogensерum der Gruppe 1



Abb.2 zeigt eine Agar-Immunelektrophorese mit monovalenten Antiseren für α_2 - Makroglobulin und α_1 - Antitrypsin der Gruppe 1



Abb.3 zeigt eine Agar-Immunoelktrophorese mit polyvalentem Antihumanserum und monovalentem Antifibrinogen serum der Gruppe 2



Abb.4 zeigt eine Agar-Immunoelktrophorese mit monovalenten Antiseren für
 α_2 - Makroglobulin und
 α_1 - Antitrypsin der Gruppe 2

3. PARTIGEN - IMMUNDIFFUSIONSPLATTEN

Im Prinzip handelt es sich um die einfache radiale Immundiffusion in der Modifikation nach M a n c i n i , C a r b o n a r a und H e r e m a n s (15). Bei dieser Methode diffundiert das Protein-Antigen von einer kleinen zylinderförmigen Auftragsstelle aus radial in eine dünne Agargelschicht hinein, in der ein entsprechendes spezifisch präzipitierendes Antiserum gelöst ist. Im Laufe der Diffusion bildet sich ein Präzipitationskreis um die Auftragsstelle aus, dessen Durchmesser ein Maß für die Antigen-Konzentration ist. Die Partigenplatten enthalten eine gebrauchsfertige Agargelschicht -- hier mit dem spezifischen Plasmaprotein-Antiserum (für α_1 -Antitrypsin und α_2 -Makroglobin) versehen -- in einer Kunststoffdose. Zum Einbringen der Serumproben in die vorgesehenen Aussparungen wurden Mikropipetten verwendet (Fa. Hamilton Co., inc. Whittier Calif.), die eine exakte Dosierung von $2 \mu l$ (= 0,002 ml) gestatten. Um ein günstiges Antigen-Antikörper-Verhältnis zu erhalten, empfiehlt es sich, eine Verdünnung von 1:10 für α_1 -Antitrypsin, von 1:5 für α_2 -Makroglobulin mit physiologischer Kochsalzlösung vorzunehmen. Die fertigen Platten werden als feuchte Kammer auf gerader Unterlage (Raumtemperatur) stehen gelassen. Ablesung erfolgt nach 24 Std. und nach 48 Std; zum nochmaligen besseren Ablesen + Fotografieren anschließend Auswaschen mit 0,95 % NaCl und Färben mit Amidoschwarz 10 B. Zur Auswertung der Präzipitationskreise werden die Durchmesser abgelesen. Dazu benutzt man eine Meßlupe mit Zehntelmillimeter-skala. Durch Ablesen an der Bezugskurve erhält man die Konzentration des jeweiligen Protein-Antigens. Die Bezugskurve wurde mit Verdünnungsreihen von stabili-

sierten Standard-Human-Serum (Fa. Behringwerke) aufgestellt.

Abszisse: Antigen-Konzentration in mg/100 ml

Ordinate: Quadrate der Ringdurchmesser in mm

Mit der jeweiligen Verdünnung muß abschließend noch der abgelesene Wert multipliziert werden.

Verwendung fanden die Partigen-Immundiffusionsplatten der Behringwerke A.G.:

TDC 02 Partigen^R - α_1 -Antitrypsin

TDE 02 Partigen^R - α_2 -Makroglobulin

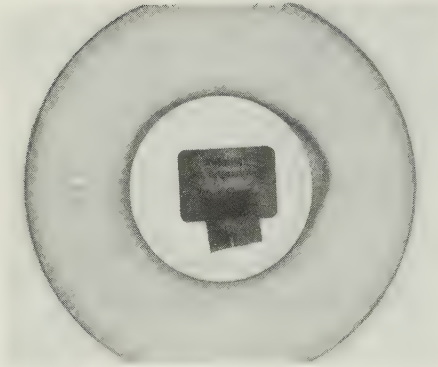


Abb. 5



Abb. 6

Abb. 5 und 6 zeigen Partigen-Immundiffusionsplatten für α_2 -Makroglobulin (Gruppe 2).

An den Auftragsstellen 1 - 6, 7 - 12 ist jeweils die laufende Abnahme von α_2 -Makroglobulin zu ersehen. (Die Auftragsstellen 5 und 11 zeigen einen - nicht signifikanten - Anstieg der Konzentration bei 60 Volumen-Passagen.)

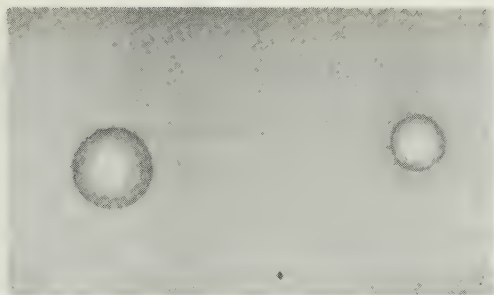


Abb.7 zeigt, wie durch Hämodilution ein Verdünnungseffekt zwischen Probe I und II bei α_1 -Antitrypsin eintritt (Gruppe 2).

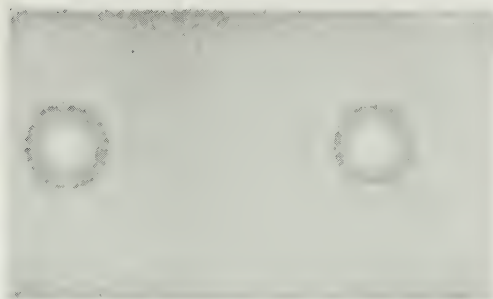


Abb.8 zeigt, daß zwischen 60 und 120 Volumen-Passagen kein Abfall der α_1 -Antitrypsin-Konzentration eintritt (Gruppe 1).

4. HÄMATOKRIT

Der Hämatokritwert entspricht dem Erythrozytenvolumen pro 100 ml Blut. Seine Feststellung dient dazu, Wasserverschiebungen zwischen Plasma und Erythrozyten sowie zwischen Blut und extravasalem Flüssigkeitsraum zu erkennen.

Die Bestimmung des Hämatokritwertes erfolgte als Mikromethode nach S e i v e r d (23).

ER G E B N I S S E

1. CELLULOSE - ACETAT - FOLIEN - ELEKTROPHORESE (C.A.F.)

Die Ergebnisse der C.A.F.-Elektrophorese sind in Tabelle I S.19, sowie in den Abb.9-15 S.20-23 wiedergegeben. Wie aus der Tabelle ersichtlich, kommt es im Verlaufe der Versuche, d.h. unter Zusatz der verschiedenen Lösungen, bzw. im Gefolge der zahlreichen Umläufe (Volumen-Passagen) in der HLM zu einer je nach Proteinfraction unterschiedlichen Verschiebung der Serum-Protein-Relation.

In nur einem Fall ist auch eine echte quantitative, d.h. die Gesamt-Eiweiß-Konzentration betreffende Verminderung festzustellen. Das betrifft Probe III-V der Gruppe 1; gegenüber dem Ausgangswert I.

Statistisch zeigt sich, daß in Gruppe 1 die Albumin-Fractionen von Probe III an einen echten Verlust erleiden; dieser tritt am deutlichsten in Probe IV in Erscheinung. Die Differenz gegenüber dem Ausgangswert läßt sich statistisch einwandfrei sichern.

Für die α_1 - Fraktion besteht eine Abnahme in Probe III gegenüber Probe I und II. Der Wert tendiert aber zur Normalisierung ab Probe IV.

Einen deutlichen Abfall, der wiederum in Probe III das größte Ausmaß zeigt, weisen die α_2 - Globuline auf.

Aber auch hier besteht die Tendenz zur Normalisierung ab Probe IV.

Für die β -Globuline gilt ebenfalls ein deutlicher Abfall mit Probe III und eine vollständige Normalisierung in Probe V.

Die Fibrinogen-Konzentration fällt dagegen kontinuierlich ab von Probe I bis V ohne die Zeichen einer Normalisierung ($P(I-IV) = 0,25$).

Dasselbe gilt für die γ -Globulin-Fraktionen, wobei insgesamt der Abfall von Probe II nach Probe V nicht so offensichtlich wird wie in den Beispielen für die übrigen Plasma-Fraktionen.

Der Albumin-Globulin-Quotient bewegt sich zwischen Werten von 1,59 und 1,85, d.h. der Quotient befindet sich im physiologischen Normbereich.

Für die Gruppe 2 lassen sich die auffälligsten Veränderungen, hier im Sinne einer Verringerung der Konzentration für sämtliche Globuline einschließlich Fibrinogen in der Probe II aufzeigen. Dieser Abfall ist konstant signifikant, während die Albumine im Verlauf des ganzen Versuches, d.h. mit Bezug auf sämtliche fünf Proben, keinerlei Veränderungen erkennen lassen.

Während nunmehr bei den Globulinfraktionen die Proben III, IV, V wiederum eine zwar verschieden große, aber deutliche Anhebung ihrer Konzentrationen zeigen, bleibt die Fibrinogen-Fraktion von Probe II an konstant erniedrigt. Der Alb-Glob-Quotient liegt bei Gruppe 2 mit Werten zwischen 1,07 und 1,88 im Normalbereich.

PROBE	STATI- STIK	GESAMT- EW in %	ALBUMINE in %	GLOBULINE in %			β	φ	χ^2	ABE GLOB QUOT. in %
				α_1	α_2	α_3				
I	$\bar{x}$ ±s	7,8 0,705	4,86 0,243 (1)	0,18 0,036 (1)	0,56 0,14 (3)	0,64 0,129 (4)	0,54 0,157 (5)	1,02 0,145 (6)		1,68 0,76
II	$\bar{x}$ ±s	7,3 1,51	4,34 1,24	0,17 0,04	0,49 0,146	0,71 0,198	0,46 0,14	0,84 0,23		1,67 0,93
III	$\bar{x}$ ±s	5,7 0,1	3,71 0,76	0,11 0,028 (2)	0,35 0,061 (3)	0,55 0,146	0,37 0,086	0,64 0,07 (6)		1,85 0,88
IV	$\bar{x}$ ±s	5,7 0,274	3,53 0,17 (1)	0,14 0,027	0,40 0,214	0,52 0,293 (4)	0,36 0,06 (5)	0,64 0,119		1,63 0,78
V	$\bar{x}$ ±s	6,1 0,333	3,68 0,26	0,17 0,034	0,47 0,217	0,78 0,404	0,37 0,031	0,64 0,076		1,59 0,33
I	$\bar{x}$ ±s	7,48 1,11	3,78 0,99	0,36 0,077 (1)	0,69 0,168 (2)	0,91 0,415 (3)	0,73 0,231 (4)	1,02 0,24 (5)		1,07 0,40
II	$\bar{x}$ ±s	5,66 0,391	3,64 0,18	0,14 0,028 (1)	0,39 0,115 (2)	0,53 0,158 (3)	0,39 0,114 (4)	0,57 0,188 (5)		1,88 0,39
III	$\bar{x}$ ±s	5,88 0,814	3,63 0,28	0,20 0,097	0,40 0,08	0,54 0,155	0,39 0,126	0,72 0,247		1,68 0,94
IV	$\bar{x}$ ±s	6,04 0,879	3,68 0,34	0,19 0,095	0,45 0,18	0,69 0,286	0,36 0,115	0,68 0,254		1,60 0,77
V	$\bar{x}$ ±s	6,48 0,984	3,76 0,91	0,23 0,105	0,40 0,143	1,08 0,56	0,41 0,084	0,68 0,221		1,72 0,98

GRUPPE 1

- (1) $t = 2,12$ ($P=0,05$)
 (2) $t = 0,173$ ($P=0,45$)
 (3) $t = 0,203$ ($P=0,45$)
 (4) $t = 0,293$ ($P=0,40$)
 (5) $t = 0,735$ ($P=0,25$)
 (6) $t = 0,624$ ($P=0,30$)

GRUPPE 2

- (1) $t = 0,314$ ($P=0,40$)
 (2) $t = 0,427$ ($P=0,35$)
 (3) $t = 0,433$ ($P=0,35$)
 (4) $t = 0,865$ ($P=0,25$)
 (5) $t = 0,144$ ($P=0,45$)

Tab. I Serumproteinwerte während des Modellversuches.

Statistische Auswertung der absol. % für die verschiedenen Plasma-Eiweiß-Fractionen mit verschiedener Dilution während des Gesamtversuches.

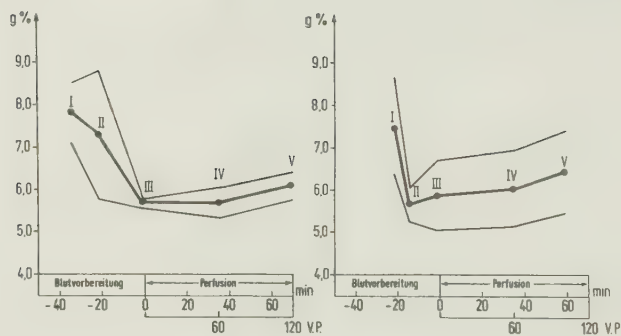


Abb. 9

Gesamt - Eiweiß

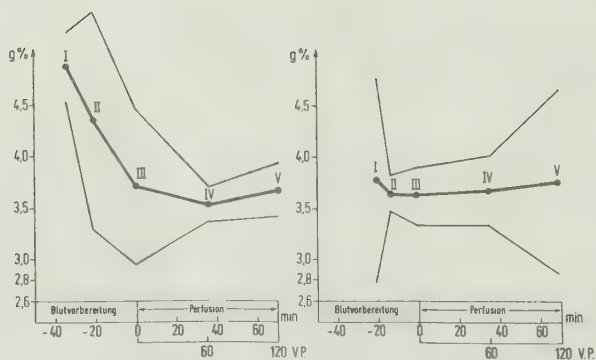


Abb. 10

Albumine

Cellulose-Acetat-Folien-Elektrophorese

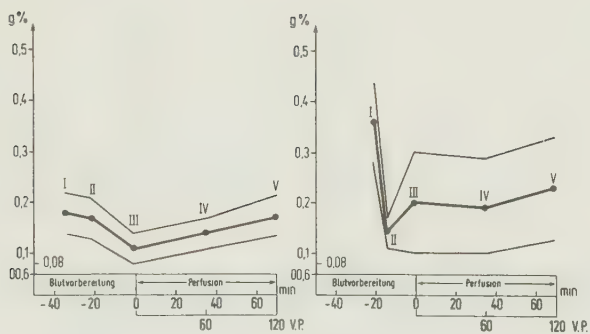


Abb.11

α_1 - Globuline

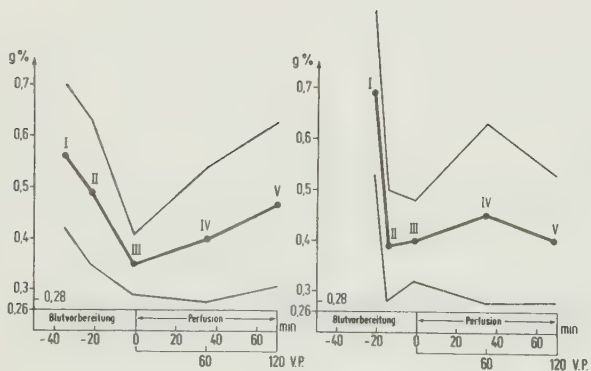


Abb.12

α_2 - Globuline

C.A.F. - Elektrophorese

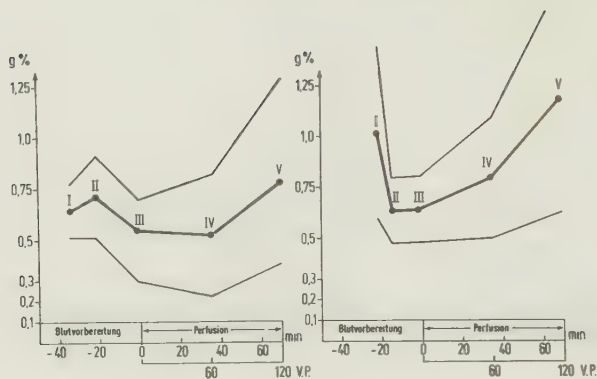


Abb.13

β - Globuline

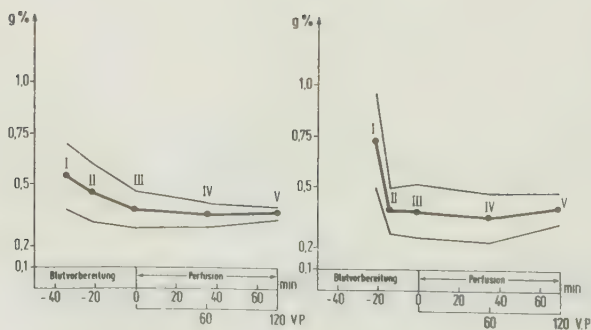


Abb.14

Fibrinogen

C.A.F. - Elektrophorese

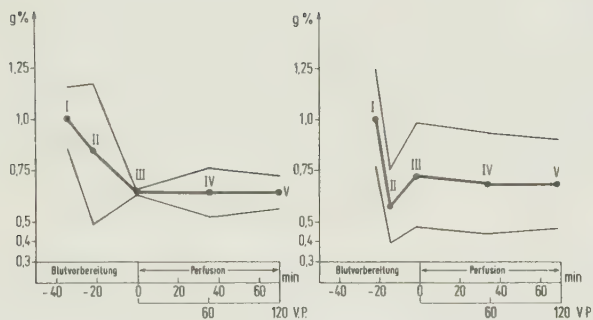


Abb.15

γ - Globuline

C.A.F. - Elektrophorese

2. IMMUNELEKTROPHORESE

Gruppe 1:

Bei Verwendung eines polyvalenten Antiserums bestand hinsichtlich der Antigen-Konstellation in den Proben A, I und II qualitativ kein Unterschied, d.h. Zahl und Verteilung der physiologischen Plasma-Eiweiß-Körper entsprechen einander.

Wurde ein monovalentes Antifibrinogenserum eingesetzt, dann lagen die Unterschiede für das spezifische Präzipitat von Fibrinogen qualitativ noch im Zufallsbereich. Semi-quantitativ traf jedoch in den Proben IV und V bei den Versuchen Nr. 3 und 4 der Gruppe 1 eine Verminderung ein. Dieser Befund lag - weniger auffällig - auch bei Versuch Nr. 5 vor. (Bögen schärfer, d.h. kein Antigenüberschuß, außerdem relativ verkürzt.) Die Versuche 1 und 2 sind in den Befunden den oben aufgezählten gleichzusetzen.

Besonders bei Versuch 5 findet sich noch ein ganz schwacher Präzipitationsbogen im α_2 -Bereich mit Kreuzung der Fibrinogenlinie (Literatur 5, 6, 16).

Es handelt sich hierbei nicht um unterschiedliche Fibrinogenkomponenten mit immunologischer Verwandtschaftsreaktion unter pathologischen Bedingungen. Vielmehr lassen sich die mit dem Anti-Fibrinogen-Serum (AFS) erzielbaren Phänomene, die als unspezifische Nebenpräparate aufzufassen sind, mühelos in die Gruppe der bekannten

α_2 -Globuline des Serums einordnen. Degradationsprodukte, wie sie durch fermentative Spaltung auftreten, zeigen im-

mer noch Identitäts- oder wenigstens Teilidentitätsreaktionen mit dem Fibrinogen - Antifibrinogen - Serum. Der Nachweis mehrerer Präzipitationslinien mit AFS vom Kaninchen kann einerseits auf unterschiedliche Antigendeterminanten des zur Sensibilisierung verwandten Fibrinogens bzw. auf ungenügende Reindarstellung des Fibrinogens zurückzuführen sein. Es kann sich aber auch um Hyperimmunisierungseffekte handeln, zumal diese Bildung von fraglichen Nebenpräzipitinen durch Verdünnung der Immunsereen nicht mehr nachweisbar ist.

Unter Verwendung eines monovalenten Antiserums gegen α_1 - Antitrypsin war in allen untersuchten Proben im Bereich eine relativ langgezogene Präzipitationslinie nachzuweisen. Neben diesem deutlich ausgeprägten spezifischen Präzipitat für die α_1 - Antitrypsin-Fraktion fanden sich in fast allen Analysen noch zwei schwache Präzipitabögen mit jeweils geringerer elektrophoretischer Wanderungsgeschwindigkeit. Der eine entsprach der Position eines schneller wandernden α_2 - Globulins, der andere der eines β_1 - Proteins.

Wenn man von einer Analyse absah, bei welcher eine deutliche semiquantitativ faßbare Verminderung dieser Plasmafraktion wahrzunehmen war (Probe II, Versuch Nr.4), konnten in allen übrigen Einzeluntersuchungen keine tiefgreifenden Unterschiede aufgedeckt werden. Auch qualitative Abweichungen am Präzipitationssymbol des α_1 - Antitrypsin ließen sich nicht finden.

Unter Verwendung eines monovalenten Anti-Serums gegen α_2 - Makroglobulin konnte in allen Proben eine aus der Wanderungsebene nur gering abdiffundierte, zumeist nicht scharf begrenzte Präzipitationslinie im α_2 - Bereich dargestellt werden. Darüber hinaus ließen sich zwei schwach auspräzipitierte Linien nachweisen, wovon die eine mit einer Wanderungsgeschwindigkeit von Albumin, beziehungsweise schnell wandernden α_1 - Globulin, die andere von β_1 - Globulin entsprach.

Für Versuch Nr. 5 gilt, daß zwar kein auffälliger qualitativer Unterschied zu den eben beschriebenen Plateaus 1 - 4, jedoch eine quantitative Verminderung von α_1 - Antitrypsin und α_2 - Makroglobulin bei 60 und 120 Volumenpassagen (Probe IV und V) festzustellen ist. Das gleiche gilt auch für Fibrinogen und Humanserum.

Gruppe 2:

Die Analysen mit Antiseren für Humanserum, Fibrinogen, α_1 - Antitrypsin und α_2 - Makroglobulin verhielten sich qualitativ unauffällig, semiquantitativ war in den Proben IV und V eine leichte Verminderung aufgetreten. Diese Befunde sind vergleichbar mit denen der Gruppe 1.

Ebenso lagen Veränderungen des Haptoglobins im Zufallsbereich.

Für beide Gruppen gilt, daß nach Beschicken der HLM (Proben III, IV, V) β_1 - C-Globulin nicht mehr nachzuweisen ist.

3. PARTIGEN - IMMUNDIFFUSIONSPLATTEN

Die Ergebnisse der quantitativen Serum-Eiweiß-Bestimmungen sind unter Berücksichtigung der Gruppen 1 und 2 in Tab. II S.28 und in Abb. 16 und 17 S.29 wiedergegeben.

Bei Gruppe 1 ist eine starke Abnahme von Probe A (über Pr. I) bis zur Probe II für das α_1 -Antitrypsin und α_2 -Makroglobulin festzustellen. Die Unterschiede zwischen dem Wert der Probe I, II und dem Ausgangswert können statistisch gesichert werden ($P = 0,01$).

Während α_1 -Antitrypsin von Probe III - V keine weitere Abnahme zeigt, errechnet sich bei α_2 -Makroglobulin noch eine statistisch gesicherte Abnahme zwischen Probe IV und V ($P = 0,01$).

Wie in der Gruppe 1 ist für Gruppe 2 eine deutliche Abnahme in der Konzentration bei beiden Fraktionen von Probe A nach Probe I und II vorhanden; dabei tritt die größte Differenz zwischen Probe I und II auf, was statistisch gesichert werden kann ($P = 0,01$).

Von Probe II bis V lassen sich keine Konzentrationsunterschiede mehr beweisen.

	PROBE	STATI-STIK	-ANTITRYP-SIN mg%	PROBE	STATI-STIK	-MAKROGLOBULIN mg%
GRUPPE 1	A	$\bar{x} \pm s$	297,0 56,21 (1)	A	$\bar{x} \pm s$	370,15 143,0 (1)
	I	$\bar{x} \pm s$	256,0 51,39	I	$\bar{x} \pm s$	289,7 24,3 (1)(2)
	II	$\bar{x} \pm s$	177,3 25,3 (1)(2)	II	$\bar{x} \pm s$	222,0 86,44 (2)
	III	$\bar{x} \pm s$	169,5 25,21	III	$\bar{x} \pm s$	262,0 157,6
	IV	$\bar{x} \pm s$	163,0 24,74	IV	$\bar{x} \pm s$	234,7 14,1 (3)
	V	$\bar{x} \pm s$	161,5 41,3 (2)	V	$\bar{x} \pm s$	192,7 50,34 (3)
GRUPPE 2	A	$\bar{x} \pm s$	354,5 32,88 (1)(2)	A	$\bar{x} \pm s$	369,5 91,23 (1) (3)
	I	$\bar{x} \pm s$	324,2 77,02	I	$\bar{x} \pm s$	312,8 71,52
	II	$\bar{x} \pm s$	206,2 48,35 (1)	II	$\bar{x} \pm s$	199,0 47,26 (1)
	III	$\bar{x} \pm s$	216,0 70,36	III	$\bar{x} \pm s$	197,0 25,64 (2) (4)
	IV	$\bar{x} \pm s$	199,6 32,62 (2)(3)	IV	$\bar{x} \pm s$	185,0 28,18 (2)(3)(4)
	V	$\bar{x} \pm s$	223,6 61,28 (3)	V	$\bar{x} \pm s$	192,6 37,21

α_1 -ANTITRYPSIN

GRUPPE 1

- (1) $t = 38,6$ ($P=0,01$)
 (2) $t = 4,41$ $\emptyset$

GRUPPE 2

- (1) $t = 14,04$ ($P=0,01$)
 (2) $t = 19,0$ ($P=0,01$)
 (3) $t = 4,93$ $\emptyset$

α_2 -MAKROGLOBULIN

GRUPPE 1

- (1) $t = 10,0$ ($P=0,01$)
 (2) $t = 12,7$ ($P=0,01$)
 (3) $t = 12,41$ ($P=0,01$)

GRUPPE 2

- (1) $t = 7,7$ ($P=0,05$)
 (2) $t = 4,3$ $\emptyset$
 (3) $t = 6,9$ ($P=0,05$)
 (4) $t = 1,3$ $\emptyset$

Tab. II Partigen - Immundiffusionsplatten

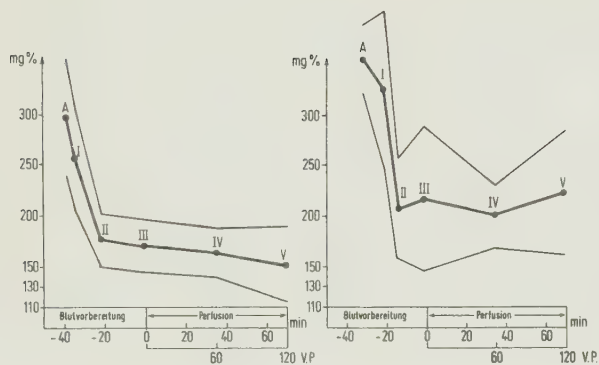


Abb. 16

α_1 - Antitrypsin

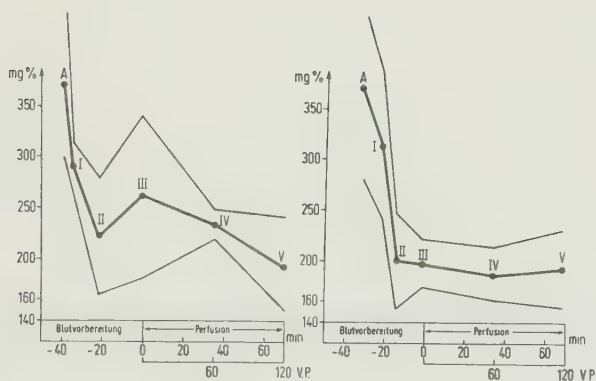


Abb. 17

α_2 - Makroglobulin

Partigen - Immundiffusionsplatten

4. HÄMOTOKRIT

Die Ergebnisse der Hämatokrit-Wert-Bestimmungen sind in Tabelle III und Abb. 18 S.31 wiedergegeben.

Von Probe A auf Probe I bleibt der Wert annähernd gleich in beiden Gruppen; erst zwischen Probe I und II ist ein starker und signifikanter Konzentrationsabfall festzustellen, wobei Gruppe 2 den größeren Verlust erleidet. Eine weitere leichte Abnahme besteht fortlaufend zu Gruppe IV und V.

Tab. III Hämatokrit

PROBE	STATI-STIK	GRUPPE 1	PROBE	STATI-STIK	GRUPPE 2
A	$\bar{x} \pm S$	44,16 2,14 (1)(2)	A	$\bar{x} \pm S$	46,0 4,32 (1)(2)
I	$\bar{x} \pm S$	45,0 1,27	I	$\bar{x} \pm S$	46,2 2,95
II	$\bar{x} \pm S$	36,66 6,31 (1)	II	$\bar{x} \pm S$	32,4 2,88 (1)
III	$\bar{x} \pm S$	36,16 6,94	III	$\bar{x} \pm S$	32,0 2,0
IV	$\bar{x} \pm S$	35,83 6,5	IV	$\bar{x} \pm S$	30,0 3,32
V	$\bar{x} \pm S$	33,83 6,3 (2)	V	$\bar{x} \pm S$	29,6 1,95 (2)

GRUPPE 1

(1) $t = 8,15$ ($P=0,05$)

(2) $t = 10,12$ ($P=0,05$)

GRUPPE 2

(1) $t = 9,72$ ($P=0,05$)

(2) $t = 14,26$ ($P=0,01$)

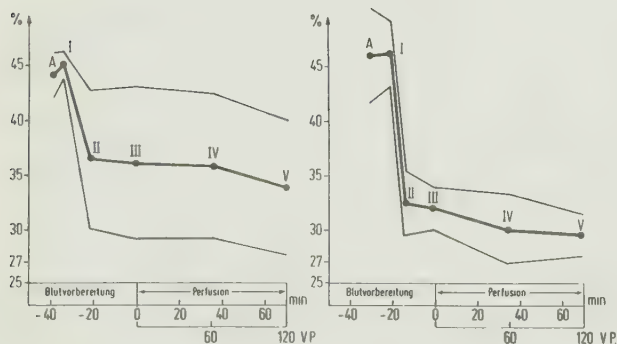


Abb. 18 Hämatokrit

D I S K U S S I O N

Es liegen die Untersuchungsergebnisse von Plasma-proteinen vor, die bei Modellversuchen an einer HLM gewonnen wurden. Das menschliche Spenderblut wurde dazu mit verschiedenen Lösungen (Humanalbumin mit Glukose bzw. Haemaccel oder Neosubsidal-Neu) versetzt. Dabei zeigte sich ein anfänglicher Verdünnungseffekt noch vor Umlauf in der HLM mit einem Abfall nahezu sämtlicher hier untersuchter Einzelfractionen. Im Verlaufe der weiteren Behandlung in der HLM (mechanische Beanspruchung) und in Abhängigkeit von den verschiedenen physiologischen Zusätzen ergaben sich einige Unterschiedlichkeiten.

Die elektrophoretisch faßbaren Veränderungen sind in Tabelle I sowie in den Abb. 9-15 S. 19-23 wiedergegeben. Sie verdeutlichen, daß die Ausgangswerte der unbehandelten Plasmen mit den in der Literatur angegebenen Normalwerten gut übereinstimmen. Dies trifft auch dann zu, wenn man berücksichtigt, daß bis heute für die hier angewandte C.A.F.-Elektrophorese noch keine statistisch gesicherten Werte von Gesunden veröffentlicht wurden. Zwar bestehen gewisse Unterschiedlichkeiten zwischen Papier- und C.A.F. - Elektrophorese,^{*)} doch lassen sich aus der bisherigen Literatur die bekannten Plasma-Relationen auf die vorliegenden Plasmanormalwerte beziehen.

^{*)} Bei Plasmagewinnung mit Natriumcitricum wandert Fibrinogen im Cellogelelektrophoresestreifen physiologisch und tritt zwischen β_2 - und γ -Globulin in Erscheinung. Die Plasmaelektrophorese auf Papier gelingt nur, wenn Blut mit Heparin aufbereitet wird, nicht aber bei Zusatz von Na-Zitrat od. Na-Oxalat. Bei Untersuchungen mit der C.A.F.-Methode stört also Na-Zitrat keinesfalls.

Vergleicht man das Verhalten der Plasmaeiweißkörper der Gruppe 1 (Hämodilution mit Glukose 5 % oder Haemaccel) mit dem der Gruppe 2 (Neosubsidal-Neu), so können folgende Besonderheiten herausgestellt werden. Es kommt in Gruppe 1 mit Verdünnung des Plasmas zu einem deutlichen Abfall der Albuminfraktion. Diese Tatsache soll deshalb besonders erwähnt werden, weil der Abfall der absoluten Werte über den eigentlichen Verdünnungseffekt hinaus und trotz Albuminzusatz statistisch zu sichern ist. Im Gegensatz hierzu verhält sich das Albumin in Gruppe 2 quantitativ unauffällig, d.h. die statistisch errechneten Mittelwerte ergaben unter den verschiedenen Plasmaproben keine nennenswerten Abweichungen. Sämtliche Globuline zeigen in beiden Gruppen im Verlaufe des Versuches eine zeitlich unterschiedlich faßbare Verminderung, wobei in Gruppe 1 ein Abfall zwischen Probe II und III für α_1 -, α_2 -, γ -Globulin, für β -Globulin und Fibrinogen von I bis IV deutlich wird, während in Gruppe 2 für sämtliche Globuline der Abfall lediglich von der I zur II Probe (jedoch tiefgreifender) in Erscheinung tritt. Im weiteren Verlauf, d.h. während der Volumen-Passagen stabilisieren sich sämtliche Globulin Fraktionen beider Gruppen. Die größten Veränderungen macht das Fibrinogen durch, das sich anders als die Globuline verhält. Dieser Gerinnungsfaktor nimmt durch die Hämodilution stark ab und tendiert bis zum Ende der Volumen-Passagen nicht mehr zum Normalwert. Die statistische Sicherung der an den Globulinwerten jeweils errech-

neten Differenzen überschreitet allerdings niemals ein P von 0,25 (s.Tab. I Gruppe 1, I - III bzw. IV, Gruppe 2, I - II).

Bei der Auswertung der immunoelektrophoretischen Ergebnisse läßt sich folgendes feststellen:

Ein Teil der semiquantitativ erfaßten Präzipitationsphänomene bei Verwendung eines polyvalenten Antiserums steht in direkter Beziehung mit den grundsätzlich gleichartigen Befunden der C.A.F. - Elektrophorese. Die Befunde der Analysen mit monovalenten Antiseren zeigen dies noch deutlicher, wobei im übrigen auf spätere Erläuterungen (s.u.) wegen der Wahl dieser Antiseren hingewiesen sei. Selbstverständlich sollen diese immunoelektrophoretischen Interpretationen nicht zur Beurteilung q u a n t i t a - t i v e r Relationsverschiebungen unter Proteingemischen oder proteiner Einzelindividuen dienen. Sie sollen vielmehr q u a l i t a t i v e n Änderungen dieser Eiweißsysteme dienen. Denn es gestatten verschiedene Präzipitationsphänomene, etwa die Doppelung oder die Aufspaltung einer Linie eines Präzipitationssymbols, Rückschlüsse auf strukturelle Abwandlungen innerhalb des Aminosäuremusters. In den vorliegenden Analyse - Sätzen waren derartige qualitative Abweichungen in keinem Falle nachweisbar. Es erfolgten also unter diesen Versuchsbedingungen keine tiefergreifenden Strukturänderungen unter den Plasmaproteinen.

Zur vollständig quantitativen Erfassung wurde deshalb systematisch die Konzentration zweier Plasmaproteine, die im Gerinnungssystem eine Bedeutung haben, untersucht. Dafür standen bereits konventionell spezifische antiseraumhaltige Agargemische zur quantitativen Auswertung zur Verfügung. Es handelt sich dabei um solche Plasmaproteine, die insbesondere als Plasmininhibitoren gekennzeichnet sind und deren quantitative Abweichungen entsprechende fibrinolytische Gefahren nach sich ziehen würden. Das α_1 -Antitrypsin wirkt als Progressivhemmstoff auf Plasmin. Nach Angaben der einschlägigen Literatur (18 - 22) trägt es etwa 92 % der Antiplasminkapazität des Plasmas. Diese ist insgesamt so groß, daß sie die 25 fache Menge des im Plasma vorhandenen Plasminogens nach Aktivierung hemmen kann. Das α_2 -Makroglobulin (= α_2 -Antiplasmin) wirkt bei Plasmin als Sofortinhibitor (s.Tab.IV S.37 und Abb.19 S.36).

Die Konzentration dieser beiden Plasmakomponenten fiel signifikant ab, noch ehe das Blut in die HLM gelangte, und zwar war der Abfall stärker als der Blutverdünnung entspricht. Während der Umläufe in der HLM treten keine wesentlichen Veränderungen mehr auf; dies entspricht auch den Beobachtungen an den übrigen Plasmafraktionen.

Wegen des starken Verdünnungseffektes durch die Hämodilution müßten jedoch bei postoperativ gesteigerter Blutungsbereitschaft bzw. ungenügender Gerinnungsfähigkeit diese Faktoren mehr beobachtet werden.

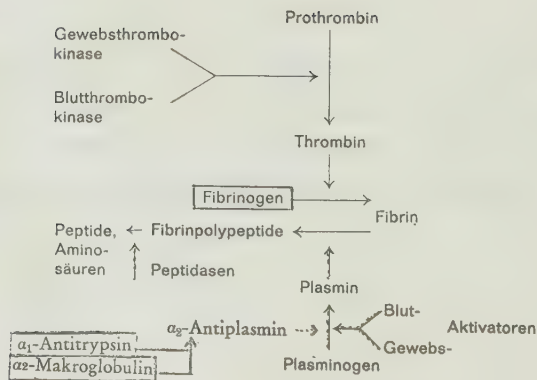


Abb. 19

	mg /100ml	Mol.- Gew.	$S_{(sed. - konst.)}$	elek. phor. Mobilität	Glyko- KH (%)	Bemerkungen
FIBRINOGEN	200-600 m = 290	341000	7,63	2,1	2,5	
α_2 -MAKROGLOBULIN	220-380 m = 300	820000- -900000	19,6	4,2	8,4	α_2 - Antiplasmin bindet auch Thrombin, bildet dissoziierbare Komplexe mit Plasmin und Trypsin, wirkt als Sofort-Inhibitor
α_1 -ANTITRYPSIN	210-500 m = 355	45000	3,41	5,42	12,4	α_1 - Trypsin - Inhibitor bindet bevorzugt Trypsin, aber auch Plasmin, bildet irreversible Komplexe, wirkt als Progressiv-Inhibitor

Tab. IV Biochemische Eigenschaften von Fibrinogen,

α_2 - Makroglobulin und α_1 - Antitrypsin

Z u s a m m e n f a s s u n g

Menschliches Spenderblut wurde im Modellversuch einer extra-korporalen Zirkulation unterworfen. Dazu wurde das Blut mit physiologischen Zusätzen (Glukose und Haemaccel oder Neosubsidal-Neu) 1:4 verdünnt. Es zirkulierte dann über 120 Volumen-Passagen. 11 Versuche - aufgeteilt in zwei miteinander vergleichbaren Gruppen - wurden statistisch in Tabellen und Abbildungen erfaßt. Jeder Versuch ergab bis zu sechs Proben, die fortlaufend entnommen werden konnten. Das Interesse galt den Plasmaproteinen, ins besondere solchen, die einen Einfluß auf das Gerinnungssystem des Blutes haben. Diese wurden sowohl quantitativ als auch qualitativ erfaßt. Weder am Albumin noch an den Globulinen oder am Fibrinogen waren *q u a l i t a t i v e* Veränderungen festzustellen (durch Cellogel-Streifen-Elektrophorese und Agarimmunoelktrophorese); die *q u a n t i t a t i v e* Auswertung jedoch ergab, daß der Gehalt an Fibrinolyse-Inhibitoren (α_1 - Antitrypsin und α_2 - Makroglobulin) parallel mit dem Verdünnungsfaktor 1:4 abnahm. Der weitere Versuchsverlauf (Auffüllen der Herzlungenmaschine, 1-120 Volumen-Passagen) brachte aber zusätzlich keinen weiteren Verlust dieser Fraktionen. Man mußte annehmen, daß der starke Abfall nicht so sehr auf das System und die mechanische Beanspruchung des Blutes zurückzuführen war, sondern vielmehr auf die Fremd-

oberfläche und Manipulation bei der Konservierung und Verdünnung.

Der Abfall war aber in keinem Fall so wesentlich, daß die untere Normgrenze dadurch unterschritten wurde. Die Werte blieben im physiologischen Schwankungsbereich. Die Gegenüberstellung von Gruppe 1 (mit Glukose oder Haemaccel verdünntes Blut) mit Gruppe 2 (mit Neosubsidal-Neu verdünntes Blut) ergab, daß sich die Werte der Gruppe 2 weniger und kontinuierlicher veränderten, doch ließ sich auch hier trotz Wahl eines physiologischen pH-Wertes der starke Abfall durch die Blutverdünnung nicht verhindern.

Die Untersuchungen bestätigten den Wert der Hämodilutionsmethode bei Operationen mit der HLM: Die Abnahme der körpereigenen Fibrinolyse - Inhibitoren und des Fibrinogens unterschritt in keinem Fall einen kritischen Wert, der in vivo ernste oder lebensbedrohliche Folgen erwarten ließe. Unter Berücksichtigung der Normalwerte bewegte sich die Konzentrationsminderung an der unteren Grenze der Norm.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. BROSE, K.:
Quantitative immunologische α_2 - Makroglobulinbestimmungen bei verschiedenen Erkrankungen im Kindesalter.
Diss. Univ. Göttingen (1961)
2. DOCUMENTA GEIGY
Wissenschaftliche Tabellen, 6.Auflage 1960
J.R.Geigy A.G. Pharm.Abt.
3. FEKL, W.:
Kompendium der Infusionstherapie
Pfrimmer 8.Auflage 1968
4. GÖTZ, H.:
Immunchemische Differenzierung von Alpha-Globulinen und ihre differentialdiagnostische Bedeutung für Klinik und Praxis.
Der Krankenhausarzt (KHA) 9, 318-325 (1969)
5. GÖTZ, H., M.MOUSSADEH und REICHEL, H.:
Papier und agar-elektrische Ergebnisse pathologischer Plasmaproteine unter besonderer Berücksichtigung des Fibrinogens.
Med.Welt 19, 1227 (1968)
6. GRABAR, P. und BURTIN, P.:
Analyse immunoélectrophorétique
Masson, Paris (1960)
7. GRABAR, P. und P.BURTIN:
Immuno-elektrophoretische Analyse
Elsevier, Amsterdam (1964)
8. GRABAR, P. und C.A.WILLIAMS:
Méthode permettant l'étude conjuguée des propriétés électrophorétiques et immuno-chimiques d'un mélange de protéines. Application au serum sanguin.
Biochim. Biophys. Acta 10, 193 (1953)
9. HENNING, N.:
Klinische Laboratoriumsdiagnostik, 3.Auflage
Urban und Schwarzenberg, München-Berlin (1966)

10. KLINNER, W., K.BÜHLMAYER und W.RUDOLPH:
Chirurgie am offenen Herzen; 10-jährige Erfahrungen
mit dem extrakorporalen Kreislauf.
Forum Cardiologicum 11, (1968), Boehringer Mannheim.
11. HITZIG, W.H.:
Die Plasmaproteine in der klinischen Medizin.
Springer-Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg (1963)
12. KOHN, J.:
A new supporting medium for zone electrophoresis.
Biochem. J. 65, 9 (1957)
13. KOHN, J.:
A cellulose acetate supporting medium for zone
electrophoresis.
Clin.Chim.Acta 2, 297-303 (1957)
14. LINDER, A.:
Statistische Methoden für Mediziner, Naturwissen-
schaftler und Ingenieure.
Birkhäuser-Verlag, Basel (1964)
15. MANCINI, G., A.O.CARBONARA und HEREMENS, J.F.:
Immunochemical quantitation of antigens by single
radial immunodiffusion.
Immunochemistry 2, 235 (1965)
16. NUSSENZWEIG, V. und M.SELIGMANN:
Analyse par des méthodes immunochimiques, de la
dégradation par la plasmine du fibrinogène humain
et de la fibrine à différents stades.
Rev.Hématol. 15, 451 (1960)
17. SCHULTZE, H.E. und J.F.HEREMANS:
Molecular Biology of Human Proteins with Special
Reference to Plasma Proteins.
Volumen 1, Nature and Metabolism of extracellular
Proteins.
Elsevier Amsterdam 218 (1966)

18. SCHWICK, G.:
Biochemie der Fibrinolyse.
Behring-Werk-Mitteilungen 44, 103-121 (1964)
19. SCHWICK, G. und K.STÖRIKO:
Beiträge zur Diagnostik von Gerinnungsstörungen.
Laboratoriumsblätter für die medizinische Diagnostik.
Heft 1 (1961)
20. SCHWICK, G. und K.STÖRIKO:
Qualitative und quantitative Plasmaproteinbestimmung
durch Immunpräzipitation.
Laboratoriumsblätter für die medizinische Diagnostik.
Mai 1964 - Ergänzte Neuauflage Juni 1965
Behringwerke A.G.
21. SCHWICK, G., TH.KRANZ, R.SCHMIDTBERGER und K.STÖRIKO:
'Zur Immunologie des Fibrinogens und seiner Spaltpro-
dukte.
Behringwerk - Mitteilungen 43, 213-226 (1964)
22. SCHWICK, G., TH.KRANZ, R.SCHMIDTBERGER und K.STÖRIKO:
Immunological Characterisation of Fibrinogen Fragments
with Antipolymerase Activity.
Proc. 9th Congr. Europ. Soc. Haemat. Lissabon (1963)
S.Karger Basel/New York (1963)
23. SEIVERD, CH.E.:
Haematology for medical technologists.
Lea + Febiger Philadelphia (1964), 3.Auflage
24. ZEKORN, D.:
Biochemische Grundlagen der Thrombolysetherapie mit
Streptokinase.
Behringwerk - Mitteilungen 48, 8 (1967)
25. ZUKSCHWERDT, L., H.A.THIES und G.LANDBECK:
Vasogene Blutungsneigungen.
X.Hamburger Symposion über Blutgerinnung 1967
Schattauer Verlag Stuttgart - New York S.3-27 (1968)

Herrn Professor Dr.G.Hegemann möchte ich für die freundliche Übernahme des Referates und die Überlassung des Themas herzlich danken.

Ein besonderes Anliegen ist es mir, Herrn Priv.Doiz.Dr.Flesch, der mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand, meinen Dank auszusprechen.

Für die freundliche Überlassung des Laborplatzes danke ich Herrn Professor Dr.F.Scheiffarth und insbesondere Fräulein Priv.Doiz.Dr.H.Götz für ihre hilfreiche Unterstützung und Beratung.

L E B E N S L A U F

Am 22.5.1944 wurde ich als zweites Kind des Maschineningenieurs Bruno Hoelzel und seiner Ehefrau Ella geb.Didt in Breslau geboren. Nach unserer Flucht aus Schlesien starb mein Vater 1947 in Nowosibirsk in russischer Kriegsgefangenschaft.

Von 1950 bis 1954 besuchte ich die Jean-Paul-Schule in Bayreuth; anschließend das humanistische Gymnasium-Christian-Ernestinum in Bayreuth, wo ich 1963 mein Abitur ablegte. Von 1963 bis 1969 studierte ich Medizin an der Friedrich-Alexander-Universität in Erlangen mit Ausnahme zweier Semester nach dem Physikum, die ich an den Universitäten zu Innsbruck und Wien absolvierte.

Im Juli 1969 beendete ich das Studium mit dem Staatsexamen. Seitdem arbeite ich an dem Abschluß meiner Dissertation, mit der ich mich zweieinhalb Jahre beschäftigte. Ab 1.November werde ich meine erste Medizinalassistentenstelle in Riedlingen antreten.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990